

Kombinierte B-Zellenstimulationen
der Langerhansschen Inseln bei
Übergewichtigen ohne und Übergewichtigen
mit Glukosetoleranzstörungen

von

Jürgen Renz

aus

Erlangen

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

Kombinierte B-Zellenstimulationen
der Langerhansschen Inseln bei
Übergewichtigen ohne und Übergewichtigen
mit Glukosetoleranzstörungen

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Jürgen Renz

aus

Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. W. Grabner

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.1983

Für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei Durchführung der Arbeit und die Übernahme des Referates sage ich Herrn Professor Dr. Grabner meinen ganz besonderen Dank.

Herrn Professor Dr. Demling danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Diplom-Physiker R. Neuwirth gilt mein Dank für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Ebenso gilt ein besonderer Dank meiner Frau Karin und Frau Gertraud Mulligan für Ihr Engagement beim Schreiben dieser Arbeit.

Ich widme diese Arbeit meiner Frau Karin und meinen beiden Kindern Claudia und Christian Renz.

Einleitung	1
Probanden und Methoden	1
Ergebnisse	4
Diskussion	17
Zusammenfassung	25
Tabellen	29
Literatur	37
Lebenslauf	42

Einleitung

Es gilt als gesichert, daß der Schweregrad einer diabetischen Stoffwechselstörung bei Patienten mit normalem Körpergewicht, also vorwiegend bei Kranken mit Typ I - Diabetes, in erster Linie vom verfügbaren Potential intakter B-Zellen bestimmt wird. Dieser Zusammenhang wird jedoch bei übergewichtigen Typ II - Diabetikern aufgrund zahlreicher Studien in Frage gestellt, obwohl die von verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzten Stimulationstechniken letztlich keinen direkten Vergleich der gefundenen Versuchsergebnisse zulassen. Darüber hinaus sind fast ausnahmslos B-Zellenstimulationen durchgeführt worden, die lediglich Aussagen zur initialen Insulinsekretion, jedoch nicht zur Gesamtsekretion aus dem ersten und zweiten Pool der Langerhansschen B-Zellen zulassen. Daher sollte an Hand von kombinierten B-Zellenstimulationen untersucht werden, ob der Schweregrad der diabetischen Stoffwechselstörung auch bei übergewichtigen Typ II - Diabetikern mit dem Potential an verfügbaren Insulinreserven erklärt werden kann.

Probanden und Methoden

Untersucht wurden 65 Probanden, die sich freiwillig für die vorgesehene Studie zur Verfügung stellten. Aufgrund der Fragestellung erfolgte eine Unterteilung in vier Gruppen:

Gruppe 1:

15 stoffwechselgesunde Kontrollpersonen (8 Männer und 7 Frauen, mittleres Lebensalter 35,2 Jahre, mittleres Körpergewicht 65,5 kg, mittlere Körpergröße 171,9 cm).

Gruppe 2:

18 Übergewichtige Probanden (15 Männer und 3 Frauen, mittleres Lebensalter 36,2 Jahre, mittleres Körpergewicht 89,7 kp, mittlere Körpergröße 171,2 cm) ohne diabetische Stoffwechselstörungen.

Gruppe 3:

23 Übergewichtige Probanden (20 Männer und 3 Frauen, mittleres Lebensalter 37,6 Jahre, mittleres Körpergewicht 99,0 kp, mittlere Körpergröße 174,3 cm) mit latentem Diabetes mellitus.

Gruppe 4:

9 Übergewichtige Patienten (8 Männer und 1 Frau, mittleres Lebensalter 54,8 Jahre, mittleres Körpergewicht 92,2 kp, mittlere Körpergröße 170,6 cm) mit manifestem Diabetes mellitus.

Drei dieser Patienten waren bis zum Zeitpunkt der Untersuchung diätetisch, drei mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden, zwei weitere mit Insulin behandelt worden.

Die Untersuchungen erfolgten unter den Bedingungen der kombinierten B-Zellenstimulation (1, 11, 28).

Nach vorausgegangener 12-stündiger Nahrungskarenz wurden die Versuchsteilnehmer mit dem Oligosaccharidgemisch Dextro-OGT[®] belastet, das einer resorbierbaren Glukosemenge von 100 g entspricht.

30 Minuten nach der oralen Verabreichung der Kohlenhydrate erhielten alle Probanden 500 mg Tolbutamid und 1 mg Glukagon rasch nacheinander i.v.

Blutproben von je 5 ml Venenblut zur radioimmunologischen Insulin- und zur enzymatischen Glukosebestimmung

wurden unter Basalbedingungen sowie 30 Minuten nach Dextro-OGT[®] und 1, 3, 5, 10, 20 und 30 Minuten nach der kombinierten Stimulation mit Tolbutamid und Glukagon entnommen (17, 18, 24, 30).

Statistik

Zunächst wurde untersucht, wie die Stichproben der für die einzelnen Versuchszeitpunkte ermittelten Parameter verteilt waren. Für die Stichproben aus normalverteilten Populationen wurde das arithmetische Mittel, Im Falle von nicht normal verteilten Beobachtungsreihen wurden die Mediane und die Konfidenzbereiche ermittelt. Das für alle Gruppen unter kombinierten Stimulationsbedingungen untersuchte Verhalten der Insulin- und Glukosekonzentrationen wurde graphisch dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung der Insulinsekretion wurden nicht nur die Ist-, sondern auch die Sollwerte des Körpergewichtes (nach Broca) berücksichtigt. Hierdurch war es möglich, Verlauf und Ausmaß der Insulinfreisetzung in Abhängigkeit von beiden Gewichtsparametern zu beurteilen. Darüber hinaus wurden für die Interpretation der Glukoseutilisation und der Insulinsekretion das arithmetische Mittel bzw. der Median und die Streuungsmaße der korrigierten Reaktionsflächen bestimmt.

Um die Beziehung zwischen den simultan gefundenen Glukose- und Insulinkonzentrationen zu kennzeichnen, wurde aus den Reaktionsflächen der beiden Parameter der Perley-Index berechnet.

Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte von verbundenen Stichproben ausgegangen werden. Da ein Varianzanalyti-

schες Verfahren zur Anwendung kam, wurde im Falle normalverteilter Beobachtungsreihen mit dem Bartlett-Test geprüft, ob eine Homogenität der Varianzen vorlag. Mit Hilfe der zweifachen Varianzanalyse oder des Friedman-Tests wurde festgestellt, ob signifikante Unterschiede zu erwarten waren. Wenn dies der Fall war, erfolgten die Vergleiche zwischen jeweils zwei Stichproben mit dem Tukey- bzw. dem Wilcoxon-Wilcox-Test.

Im Falle nicht verbundener Stichproben wurde die Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Beim Nachweis signifikanter Unterschiede konnten die nachfolgenden Berechnungen mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test bzw. dem U-Test nach Mann und Whitney vorgenommen werden (6, 10, 22, 26, 29).

Ergebnisse:

Gruppe 1 (n = 15)

Insulin (IMI) und Glukose - Istkonzentrationen

Die unter Basalbedingungen bei Stoffwechselgesunden gemessene Insulinkonzentration betrug $9 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Nach der oralen Applikation von Dextro-OGT[®] kam es bis zur 30. Minute der Versuche zu einem Anstieg auf $92 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Die nachfolgende kombinierte Applikation von Tolbutamid und Glukagon bewirkte einen weiteren Anstieg auf $360 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Dieser Spitzenwert wurde 3 Minuten nach der Verabreichung der beiden Wirkstoffe erreicht. Bis zur 60. Minute der Versuche fiel die Insulinkonzentration auf $250 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) ab (Tab. 1, Abb. 1).

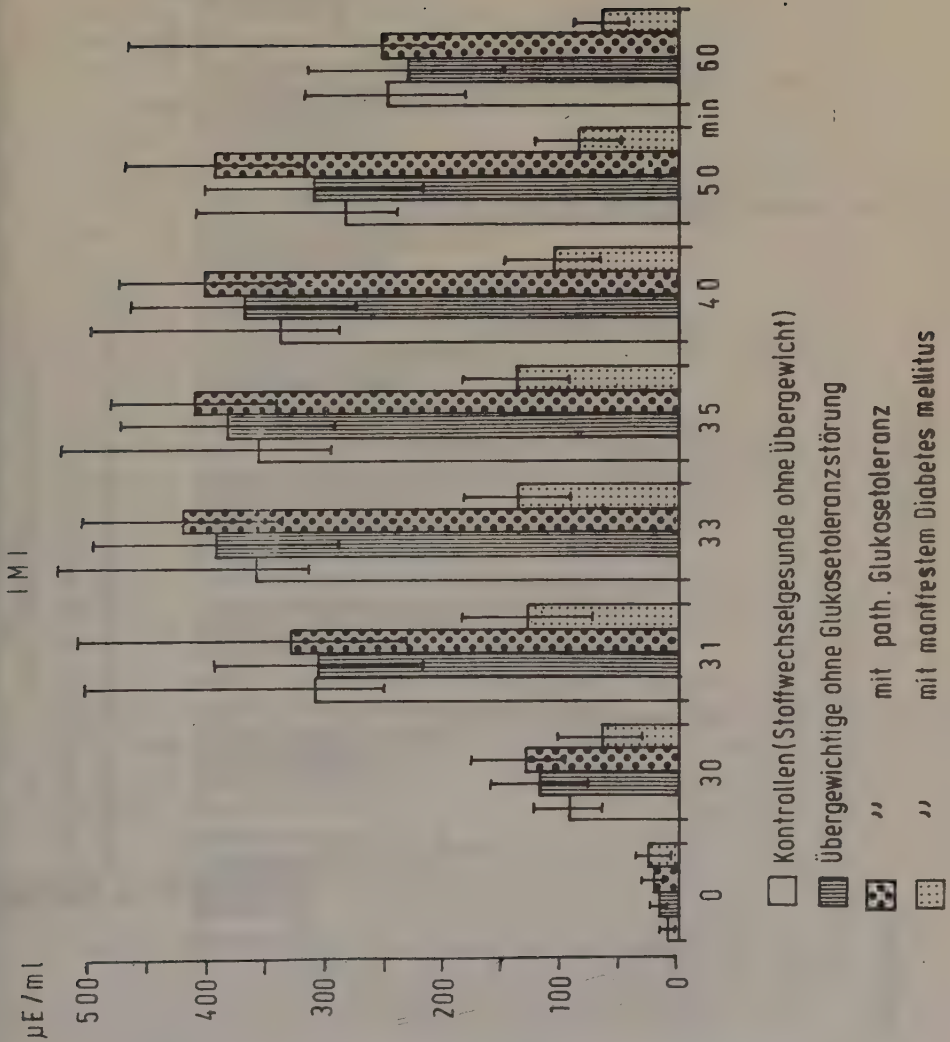


Abb. 1: Seruminulin-Istkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) vor und nach kombinierter B-Zellenstimulation (400 ml Dextro-OGT[®] oral zu Versuchsbeginn), 0,5 g Tolbutamid + 1 mg Glukagon (30 Min. nach Dextro-OGT[®] i.v.)

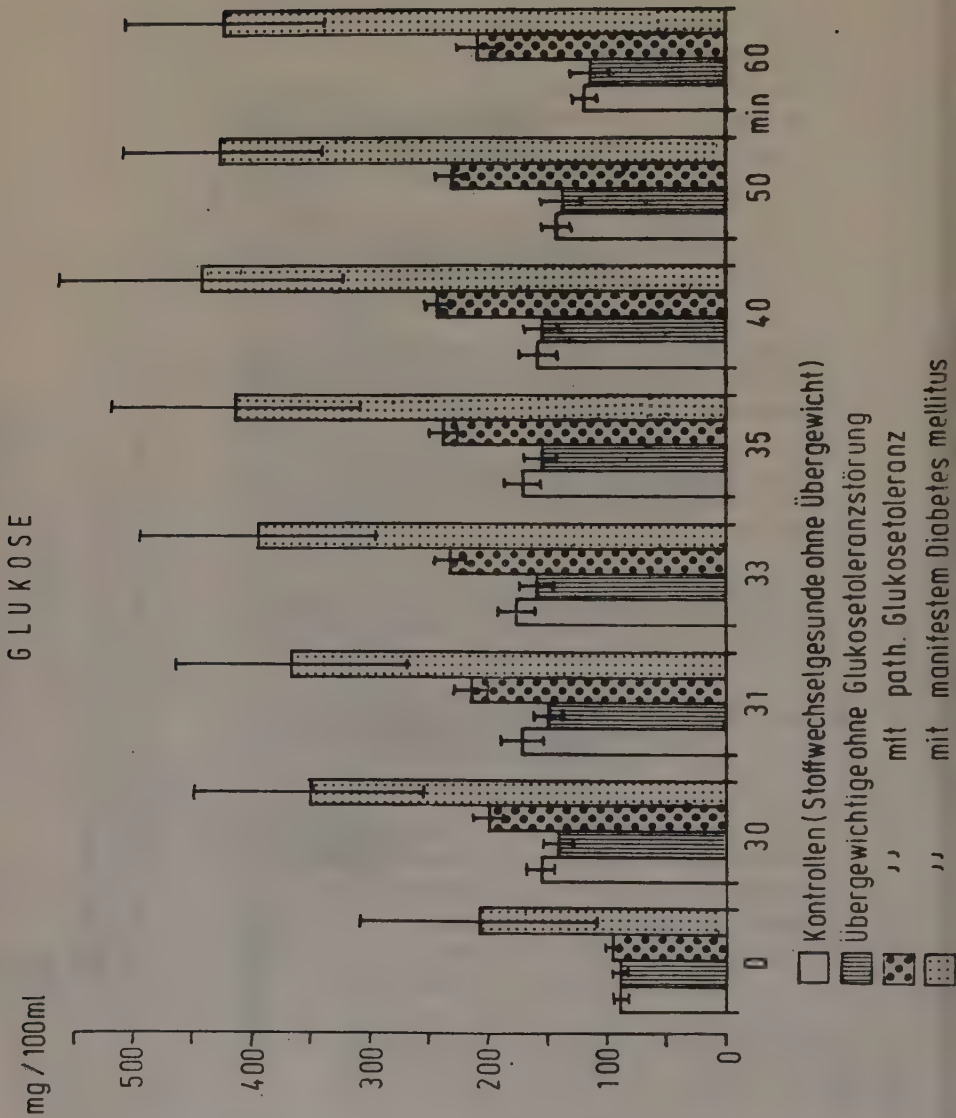


Abb. 2 : Serumglukose-Istkonzentrationen (mg/100 ml) vor und nach kombinierter B-Zellenstimulation (400 ml Dextro-OGT® oral zu Versuchsbeginn), 0,5 g Tolbutamid + 1 mg Glukagon (30 Min. nach Dextro-OGT® i.v.

Die zu Beginn der Versuche gemessene Blutzuckerkonzentration betrug 88 mg/100 ml ($\bar{x}$). 30 Minuten nach der oralen Gabe von Dextro-OGT[®] wurde ein Blutzuckerspiegel von 155 mg/100 ml ($\bar{x}$) registriert. Nach der intravenösen Verabreichung von Tolbutamid und Glukagon stieg dieser Wert nur noch geringfügig an; das Maximum von 176 mg/100 ml ($\bar{x}$) wurde wieder 3 Minuten nach der kombinierten Gabe der beiden Wirkstoffe erreicht. Danach fiel die Glukosekonzentration kontinuierlich auf 118 mg/100 ml ($\bar{x}$) ab. Dieser nach 60 Minuten gefundene Endwert lag somit etwa 40% über dem Basalwert (Tab. 2, Abb. 2).

Insulin (IMI) - Sollkonzentrationen

Die für alle Versuchszeitpunkte berechneten Insulin-Sollkonzentrationen, die sich auf das nach Broca ermittelte Körper-Sollgewicht beziehen, waren mit den Insulin-Istkonzentrationen weitgehend identisch. Einzige Ausnahme war der 5 Minuten nach kombinierter Verabreichung von Tolbutamid und Glukagon bestimmte Wert, der 466 μ E/ml ($\bar{x}$) betrug (Tab. 3, Abb. 3).

Reaktionsflächen der Insulin (IMI) - Ist- und der Insulin (IMI) - Sollreaktion

Für die Insulin (IMI) - Istreaktion wurden 9494 Flächeneinheiten ($\bar{x}$), für die Insulin (IMI) - Sollreaktion 9530,1 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) berechnet (Tab. 5 und 6). Die geringe Differenz dieser beiden Werte war statistisch nicht signifikant.

Reaktionsflächenquotient für das Ist-Verhalten der Insulin- und der Glukosereaktion

Der zur Definition der wechselseitigen Beziehungen von Insulinsekretion und Glukosereaktion bestimmte Perley-Index, dem die korrigierten Reaktionsflächen als Para-

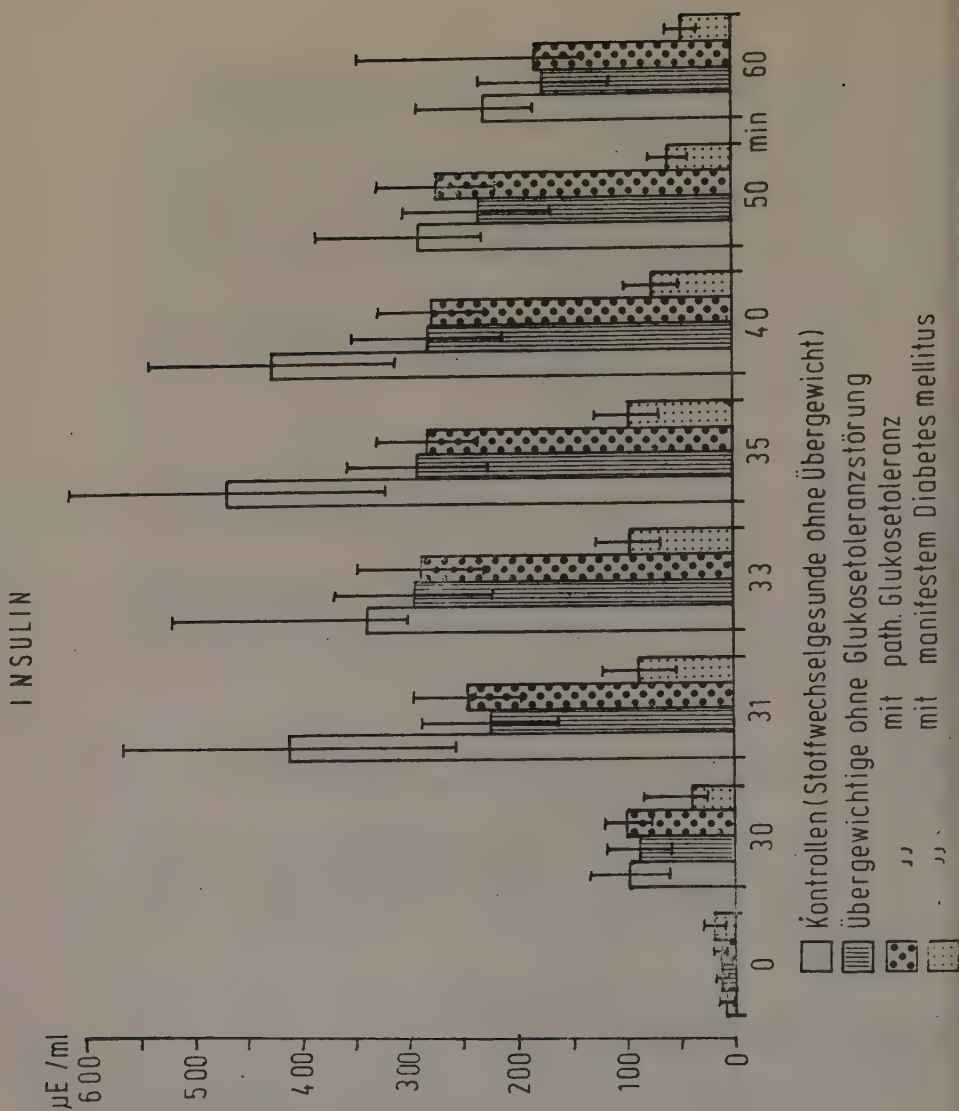


Abb. 3: Seruminsulin-Sollkonzentrationen für die Bedingungen kombinierter B-Zellenstimulationen mit Dextro-OGT[®] (400 ml oral zu Versuchsbeginn), 0,5 g Tolbutamid + 1 mg Glukagon (30 Min. nach Dextro-OGT[®] i.v.)

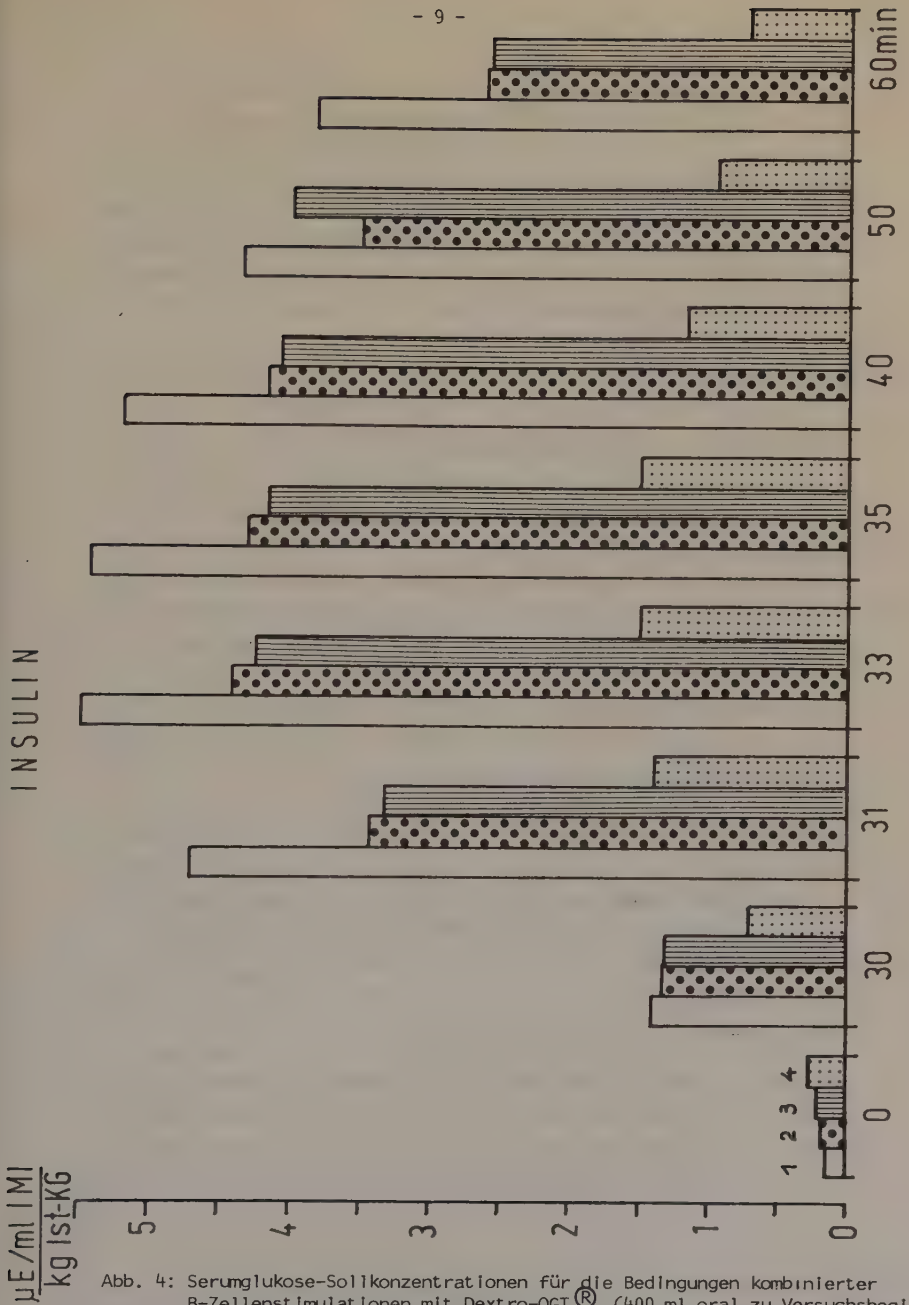


Abb. 4: Serumglukose-Sollkonzentrationen für die Bedingungen kombinierter B-Zellenstimulationen mit Dextro-OGT[®] (400 ml oral zu Versuchsbeginn), 0,5 g Tolbutamid + 1 mg Glukagon (30 Min. nach Dextro-OGT[®] i.v.)

meter zugrunde gelegt wurden, ergab für Stoffwechselgesunde den Wert von 1,890 ($\bar{x}$) (Tab. 8).

Reaktionsflächen der Glukose-Istreaktion

Die bei Stoffwechselgesunden für den gesamten Versuchsablauf berechnete Glukose-Istreaktion ergab einen Wert von 2847,9 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) (Tab. 7).

Gruppe 2 (n = 18)

Insulin (IMI) - und Glukose-Istkonzentrationen

Die basal gemessenen Insulinkonzentrationen, die bei den Übergewichtigen nichtdiabetischen Patienten einen Mittelwert von 16 $\mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) ergaben, waren etwa doppelt so hoch wie die der stoffwechselgesunden Kontrollpersonen. Im weiteren Versuchsablauf entsprach das Sekretionsverhalten dem der Gruppe 1. Die 3 Minuten nach der kombinierten Verabreichung von Tolbutamid und Glukagon gefundene Spitzenkonzentration betrug 394 $\mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Dieser Wert lag somit nur wenig über dem zum gleichen Zeitpunkt bei den Stoffwechselgesunden gefundenen (Tab. 1, Abb. 1).

Die Glukoseausgangskonzentration von 88 mg/100 ml ($\bar{x}$) war mit dem Basalwert der Kontrollgruppe identisch. Auch alle in der Folgezeit gemessene Glukosekonzentrationen entsprachen weitgehend dem Glykämieverlauf der Stoffwechselgesunden (Tab. 2, Abb. 2).

Insulin (IMI) - Sollkonzentrationen

Bei der Berechnung der Insulin-Sollkonzentrationen zeigte sich für alle Versuchszeitpunkte die deutlich erkennbare Tendenz zu niedrigeren Werten (Tab. 1 und 3, Abb. 1 und 3).

Das sekretionsdynamische Verhalten entsprach weitgehend dem der Gruppe 1 (Abb. 1 und 3). Beim Vergleich mit den bei Stoffwechselgesunden berechneten Werten fällt der Trend zur Verminderung des sekretorischen Potentials auf; dies gilt im besonderen Maße für die nach Tolbutamid und Glukagon stimulierte Phase der Insulinsekretion (Tab. 1 und 3, Abb. 1 und 3). Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich jedoch nicht nachweisen.

Reaktionsflächen der Insulin (IMI)-Ist- und der Insulin (IMI)-Sollreaktion

Für die Insulin (IMI)-Istreaktion wurden bei den Probanden der Gruppe 2 10775,7 Flächeneinheiten ($\bar{x}$), für die Insulin (IMI)-Sollreaktion 8038,8 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) ermittelt (Tab. 5 und 6). Die Differenz dieser beiden Werte war statistisch nicht signifikant. Auch der Vergleich mit den Ist- und Sollreaktionen von Gesunden ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Reaktionsflächenquotient für das Ist-Verhalten der Insulin- und der Glukosereaktion

Der Reaktionsflächenquotient von 2,067 ($\bar{x}$) war mit dem von Stoffwechselgesunden, der 1,890 ($\bar{x}$) betrug, vergleichbar (Tab. 8).

Reaktionsfläche der Glukose-Istreaktion

Die Glukose-Istreaktion ergab den Wert von 2418,4 Flächeneinheiten ($\bar{x}$), ein signifikanter Unterschied zur Reaktionsflächenberechnung bei den Gesunden ($\bar{x} = 2847,9$) war nicht nachzuweisen.

Gruppe 3 (n = 23)

Insulin (IMI)- und Glukose-Istkonzentrationen

Die basale Insulinkonzentration bei den Übergewichtigen

mit latenter Diabetes mellitus ergab einen Mittelwert von $21 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Im weiteren Versuchsablauf wurde der Spitzenwert, der $422 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) betrug, 3 Minuten nach der kombinierten Gabe von Tolbutamid und Glukagon erreicht. Obwohl dieser Wert höher war als die maximalen Konzentrationen in den Gruppen 1 und 2, ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Im weiteren Versuchsablauf zeigte sich bis zur 50. Versuchsminute ein verzögerter Abfall der Insulinkonzentration auf $396 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Während der letzten 10 Minuten der Untersuchung kam es zu einem rascheren Abfall auf $255 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Diese Insulinkonzentration entsprach in etwa dem Endwert der Gruppe 1 (Tab. 1, Abb. 1).

Die Glukoseausgangskonzentration war mit 95 mg/100 ml ($\bar{x}$) gegenüber den Werten der Gruppen 1 und 2 nur unwesentlich höher. Nach oraler Gabe von Dextro-OGT[®] stieg jedoch der Blutzuckerwert innerhalb von 30 Minuten mit 199 mg/100 ml ($\bar{x}$) auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes an. Der Vergleichswert der Gruppe 1 lag bei 155 mg/100 ml ($\bar{x}$) und der Wert der Gruppe 2 bei 140 mg/100 ml ($\bar{x}$). Im Gegensatz zur Gruppe der Stoffwechselgesunden und zum Kollektiv der Übergewichtigen ohne Diabetes mellitus, die ihren Maximalwert in der 35. Minute der Versuche erreichten, war die maximale Glukosekonzentration bei den Übergewichtigen mit latenter Diabetes mellitus erst in der 40. Versuchsminute erreicht. Der Wert betrug 241 mg/100 ml ($\bar{x}$) und fiel bis zum Ende der Versuche nur bis auf 208 mg/100 ml ($\bar{x}$) ab. Der Vergleichswert der Gruppe 1 lag bei 118 mg/100 ml ($\bar{x}$), der korrespondierende Wert der Gruppe 2 bei 113 mg/100 ml ($\bar{x}$). Die Glukosekonzentrationen der Übergewichtigen mit latenter Diabetes mellitus waren von der 30. Versuchsminute bis zum Ende der Untersuchungsperiode gegenüber den Werten

der Gruppen 1 und 2 signifikant höher ($p < 0.01$; Tab. 2, Abb. 2).

Insulin (IMI)-Sollkonzentrationen

Die Berechnung der Insulin-Sollkonzentrationen ergab einen Sekretionsverlauf, der dem der Gruppe 2 sehr ähnlich war (Tab. 1 und 3, Abb. 1 und 3). Auffallend war auch hier der Trend zur Verminderung der sekretorischen Leistung; statistisch signifikante Abweichungen waren jedoch nicht nachweisbar.

Reaktionsflächen der Insulin (IMI)-Ist- und der Insulin (IMI)-Sollreaktion

Die Insulin (IMI)-Istreaktion ergab bei der Gruppe 3 einen Wert von 12944,9 Flächeneinheiten ($\bar{x}$), für die Insulin (IMI)-Sollreaktion wurde ein Wert von 8817,9 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) berechnet (Tab. 5 und 6). Beide Werte ergaben keine signifikanten Unterschiede zu den Ergebnissen der Gruppen 1 und 2.

Reaktionsflächenquotient für das Ist-Verhalten der Insulin- und der Glukosereaktion

Die Berechnung des Reaktionsflächenquotienten ergab den Wert von 1,413 ($\bar{x}$). Somit war dieser Wert sowohl gegenüber dem Ergebnis der Gruppe 1 mit 1,890 ($\bar{x}$) als auch gegenüber dem Ergebnis der Gruppe 2 (Übergewichtige ohne latenten Diabetes) mit 2,067 ($\bar{x}$) signifikant niedriger ($0,01 < p < 0,05$; Tab. 8).

Reaktionsfläche der Glukose-Istreaktion

Bei der Berechnung der Glukose-Istreaktion wurden 5552,5 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) ermittelt. Dieser Wert unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant gegen-

über den Werten der beiden anderen Gruppen ($p < 0,010$; Tab. 7).

Gruppe 4 (n = 9)

Insulin (IMI)- und Glukose-Istkonzentrationen

Die basale Insulinkonzentration war mit dem Wert von $25 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) im Vergleich zu den anderen drei Gruppen am höchsten. Nach der oralen Glukosebelastung mit Dextro-OGT[®] wurde bis zur 30. Versuchsminute ein Anstieg auf $55 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) registriert. Ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Gruppe 1) war für diesen Zeitpunkt nicht nachzuweisen. Im Vergleich zu den übergewichtigen Nichtdiabetikern der Gruppe 2 ($0,01 < p < 0,050$) und den übergewichtigen mit latentem Diabetes der Gruppe 3 ($p < 0,010$) war dieser Unterschied jedoch signifikant. Nach der kombinierten Stimulation mit Tolbutamid und Glukagon waren die Insulinkonzentrationen der Gruppe 4 bis zum Ende der Untersuchungen gegenüber allen anderen Gruppen zu jedem Versuchszeitpunkt signifikant niedriger ($p < 0,010$). Das Sekretionsmaximum von $138 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) wurde bei den übergewichtigen mit manifestem Diabetes mellitus erst nach 35 Minuten erreicht. Der Vergleichswert der Gruppe 1 lag zu diesem Zeitpunkt bei $356 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$), der der Gruppe 2 bei $385 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) und der der Gruppe 3 bei $413 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) (Tab. 1, Abb. 1).

Die basale Glukosekonzentration lag mit 207 mg/100 ml ($\bar{x}$) um mehr als das Doppelte über den Werten der Gruppen 1, 2 und 3. Nach der oralen Gabe von Dextro-OGT[®] stieg dieser Wert bis zur 30. Versuchsminute auf 350 mg/100 ml ($\bar{x}$) an. Die Vergleichswerte betrugen bei der Gruppe 1 155 mg/100 ml ($\bar{x}$), bei Gruppe 2 140 mg/100 ml ($\bar{x}$) und bei Gruppe 3 199 mg/100 ml ($\bar{x}$). Die Spitzenkonzentration von 441 mg/100 ml ($\bar{x}$) wurde wie bei Gruppe 3 erst nach

40 Minuten erreicht. Bis zum Ende der Untersuchungen fiel die Glukosekonzentration nur auf 421 mg/100 ml ($\bar{x}$) ab. Zu allen Versuchszeitpunkten waren die Glukosekonzentrationen der Gruppe 4 höher als die Werte der Gruppen 1, 2 und 3 ($p < 0,010$; Tab. 2, Abb. 2).

Insulin (IMI)-Sollkonzentrationen

Die Berechnung der Insulin-Sollkonzentrationen ergab einen Sekretionsverlauf, der gegenüber den anderen drei Gruppen deutlich flacher war (Tab. 1 und 3, Abb. 1 und 3). Das sekretorische Maximum wurde nach 35 Minuten mit einem Wert von nur 96 $\mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) erreicht. Die Vergleichswerte betrugen für Gruppe 1 466 $\mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$), für Gruppe 2 290 $\mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$) und für Gruppe 3 281 $\mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$). Auch von der 30. Versuchsmminute bis zum Ende der Untersuchungsperiode waren die Insulinkonzentrationen der Gruppe 4 gegenüber allen anderen Versuchsgruppen signifikant niedriger ($p < 0,010$).

Reaktionsflächen der Insulin (IMI)-Ist- und der Insulin (IMI)-Sollreaktionen

Für die Insulin (IMI)-Istreaktion der Gruppe 4 wurde ein Wert von 2650,7 Flächeneinheiten ($\bar{x}$), für die Insulin (IMI)-Sollreaktion ein Wert von 1821,6 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) berechnet (Tab. 5 und 6). Beide Werte waren im Vergleich zu den Resultaten der Gruppen 1, 2 und 3 signifikant niedriger ($p < 0,010$).

Reaktionsflächenquotient für das Ist-Verhalten der Insulin- und der Glukosereaktion

Die Berechnung des Reaktionsflächenquotienten ergab den Wert von 0,283 ($\bar{x}$). Somit war dieser Wert im Vergleich zu den Quotienten der Gruppen 1, 2 und 3 signifikant niedriger ($p < 0,010$; Tab. 8).

Reaktionsfläche der Glukose-Istreaktion

Für die Glukose-Istreaktion der Gruppe 4 wurde der Wert von 8607,0 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) berechnet. Die Vergleichswerte betrugen für die Gruppe 1 2847,9 Flächeneinheiten ($\bar{x}$) und für die Gruppe 2 2418,4 Flächeneinheiten ($\bar{x}$), ($p < 0,010$). Der Flächenwert der Gruppe 3 war demgegenüber mit 5552,5 ($\bar{x}$) nicht signifikant niedriger (Tab. 7).

D i s k u s s i o n

Es gilt als weitgehend gesichert, daß der Diabetes mellitus bei Insulinbedürftigen Diabetikern mit abnehmender Insulinreserve zunehmend dekompensiert. Demgegenüber werden beim Diabetes Übergewichtiger Patienten nicht selten erhebliche Diskrepanzen im Verhalten von Insulinsekretion und Glukosetoleranz beschrieben. Dies gilt nicht nur für Diabetiker mit manifester Zuckerkrankheit, sondern auch für solche mit diabetischen Vorstadien. Darüber hinaus werden bei Übergewichtigen ohne nachweisbare Störung der Glukosetoleranz gegenüber Stoffwechselgesunden Störungen im Ablauf der Insulinsekretion beschrieben

Bagdade vertritt die Auffassung, daß basal gemessene Insulinkonzentrationen mit zunehmendem Körpergewicht linear ansteigen. Nach Gewichtsreduktion sollen vorher erhöhte Werte wieder abfallen (2). Auch Daweke, Franckson, Krelsberg und Perley stellten bei Übergewichtigen erhöhte basale Insulinkonzentrationen fest (8, 9, 15, 21). Demgegenüber wies Stephan darauf hin, daß bei Fettsüchtigen keine Korrelation zwischen Körpergewicht und radioimmunologisch bestimmten Insulinwerten unter basalen Meßbedingungen besteht (27). Dies stimmt mit den eigenen Beobachtungen überein. Hierbei zeigte sich, daß Normalgewichtige, Übergewichtige ohne Glukosetoleranzstörung, Übergewichtige mit latentem und Übergewichtige mit manifestem Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der basalen Insulinkonzentrationen aufwiesen.

Aufgrund der eigenen Beobachtungen müssen Aussagen zur pathophysiologischen Bedeutung basal gefundener Insulinkonzentrationen mit äußerster Zurückhaltung interpretiert werden. Seit es möglich geworden ist, radioimmunologische Insulinbestimmungen vorzunehmen, hat sich gezeigt, daß unabhängig vom ein-

gesetzten Verfahren basal gemessene Insulinkonzentrationen mit einer unzureichenden Präzision belastet sind. Die für diesen Konzentrationsbereich gültigen Variationskoeffizienten, die den 10 % - Wert im Intra- und vor allem auch im Inter-assay-Vergleich nicht selten übersteigen, sind für statistische Auswertungen und hieraus gezogene Schlußfolgerungen ungeeignet. Zudem weisen alle bislang durchgeführten Untersuchungen keineswegs eindeutig darauf hin, daß ein direkter Zusammenhang zwischen basal gemessenen Insulinkonzentrationen und tatsächlich vorhandenen Insulinreserven besteht. Die logisch erscheinende Schlußfolgerung, daß mit fortschreitender B-Zellen-Insuffizienz auch die basal registrierten Insulinkonzentrationen abfallen, wird sich erst dann belegen lassen, wenn die Präzision basal gemessener Insulinkonzentrationen und auch die Empfindlichkeit der verschiedenen Meßverfahren weiter verbessert werden kann.

Das von zahlreichen Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Stimulationsmethoden bei Übergewichtigen mit und ohne diabetische Stoffwechselstörungen untersuchte Verhalten der Insulinsekretion läßt keine einheitlichen Aussagen zu. Dies gilt nicht nur für den Vergleich identischer, sondern auch für den Vergleich unterschiedlicher Stimulationstechniken.

Die Literaturangaben beziehen sich zumeist auf orale oder auf intravenöse Glukosebelastungen mit unterschiedlichen Dosierungen, kaum auf B-Zellenstimulationen mit Tolbutamid und auf kombinierte Stimulationsverfahren, die mit Glukose und Tolbutamid durchgeführt wurden. Bislang wurde bei Übergewichtigen mit und ohne diabetische Stoffwechselstörungen noch nicht versucht, das sekretorische Potential der B-Zellen unter kombinierten Stimulationsbedingungen mit Glukose, Tolbutamid und Glukagon zu vergleichen. Ein solches Vorgehen hat den Vorteil, daß die Aussagen über verfügbare Insulinreserven an Zuverlässigkeit gewinnen. Das in den eigenen Untersuchungen eingesetzte kombinierte Stimulationsverfahren bewirkt eine annähernd maximale B-Zellenstimulation, bei der sich die Wirkungen der verabreichten Glukose-,

Tolbutamid- und Glukagonmengen potenzieren (11).

Im Vergleich zu Stoffwechselgesunden mit normalem Körpergewicht beobachtete Karam bei Übergewichtigen ohne und bei Übergewichtigen mit Glukosetoleranzstörungen nach oraler Glukoseapplikation außergewöhnlich hohe und auch länger persistierende Insulinkonzentrationen. Als Ursache für dieses Sekretionsverhalten wurde eine B-Zellenhyperplasie diskutiert. Interessant war die Beobachtung, daß bei einem vorher Übergewichtigen Diabetiker nach Gewichtsreduktion bis zum Idealgewicht eine weitaus geringere Insulinfreisetzung nachzuweisen war, die mit der von Normalgewichtigen übereinstimmte (14).

Vergleichbare Beobachtungen anhand oraler Glukosebelastungen liegen auch von Liebermeister vor, der bei Patienten mit Adipositas durch Gewichtsreduktion von 30 % einen signifikanten Abfall vorher erhöhter Insulinkonzentrationen feststellen konnte. Bei der Interpretation dieser Befunde wurde darauf hingewiesen, daß der Hyperinsulinismus, der von einigen Autoren als Teilursache der Fettsucht diskutiert wird, viel eher adaptiver Natur sei (16).

Ogilvie wies bereits im Jahre 1935 auf die bei Fettsüchtigen häufig vorkommende Hypertrophie der Langerhansschen Inseln hin - womöglich ein Kompensationsversuch, die Insulinsekretion an die Bedingungen des Übergewichtes anzupassen (20).

Auch Daweke, der bei Adipösen orale Glukosebelastungen durchführte, nimmt aufgrund der reaktiv zu verschiedenen Versuchszeitpunkten erhöht gefundenen Insulinkonzentrationen einen adaptiven Hyperinsulinismus an, der nach Gewichtsreduktion nicht mehr zu beobachten ist. Die Insulinempfindlichkeit soll bei Übergewicht abnehmen. Genau definierbare Beziehungen zwischen freigesetzter Insulinmenge und Körpergewicht sowie zwischen freigesetzter Insulinmenge und Kohlenhydrattoleranz konnten jedoch von Daweke nicht ermittelt werden. Die von ihm vorgenommenen

Glukosebelastungen können auch nicht belegen, daß eine bei Fettsucht nachweisbare pathologische Glukosetoleranz auf eine Verminderung der Insulinreserven zurückzuführen ist (8).

Colwell, der Stoffwechselgesunde, Prädiabetiker, normal- und Übergewichtige Diabetiker mit 200 g Glukose oral belastete, stellte fest, daß die Patienten mit diabetischen Vorstadien das Insulin protrahierter als Gesunde freisetzten. Würde man dieser Aussage auch das Integral der Insulinsekretionskurven zugrunde legen, wäre jedoch die Gesamtmenge an freigesetztem Hormon für Gesunde und Patienten mit diabetischen Vorstadien identisch. Als Ursache für die protrahierte Insulinfreisetzung wurde eine bei Prädiabetikern verminderte B-Zellen-Empfindlichkeit auf den Glukosereiz angenommen. Das Übergewichtsbetrag bei den von Colwell untersuchten Stoffwechselgesunden und bei den Prädiabetikern weniger als 15%. Eine Gruppe von manifesten normalgewichtigen Diabetikern zeigte das gleiche Sekretionsverhalten wie die Prädiabetiker. Da jedoch die korrespondierenden Glukosekonzentrationen bei den Diabetikern höher waren, wurde von Colwell angenommen, daß das freigesetzte Hormon weniger wirksam sei als bei den Prädiabetikern. Ob hierbei Insulinantagonistische Mechanismen eine ursächliche Rolle spielen, konnte mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Bei Übergewichtigen Diabetikern stellte Colwell mit zunehmendem Anstieg der basalen Glukosekonzentration eine Abnahme der reaktiven Insulinfreisetzung fest. Da sich die von ihm untersuchten Diabetiker im Ausmaß ihres Übergewichtes nicht unterschieden, wurde angenommen, daß die Übergewichtigen Diabetiker mit höheren Glukosekonzentrationen weniger empfindlich auf das Glukosesignal reagieren (7).

Seltzer, der eine Gruppe von Normalgewichtigen und eine Gruppe von Übergewichtigen in je 3 Untergruppen mit normaler Glukosetoleranz, gestörter Glukosetoleranz bei Nüchternblutzuckerwerten unter 105mg/100ml und gestörter Glukosetoleranz

bei Nüchternblutzuckerwerten unter 192mg/100 ml einteilte, konnte nachweisen, daß die Insulinsekretion nicht nur bei Normal-, sondern auch bei Übergewichtigen mit abnehmender Glukosetoleranz geringer wird und keine nennenswerten Unterschiede in der Sekretionsdynamik festzustellen sind. Hieraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß die primäre Läsion bei normal- und auch bei Übergewichtigen Diabetikern in der B-Zelle selbst zu suchen ist. Beim Vergleich Normal- und Übergewichtiger mit normaler Glukosetoleranz fiel jedoch eine bei Übergewichtigen stärker ausgeprägte Insulinfreisetzung auf (25).

Boshell, der Normal- und Übergewichtige mit normaler Glukosetoleranz und verschiedenen Schweregraden einer gestörten Glukosetoleranz untersuchte, kam auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse zu dem Schluß, daß Übergewichtige signifikant mehr Insulin freisetzen als Normalgewichtige mit dem gleichen Schweregrad der diabetischen Stoffwechselstörung. Zudem zeigte sich, daß bei Übergewichtigen mit bereits erhöhten basalen Insulinkonzentrationen die reaktive Insulinsekretion verringert war. Hieraus wurde die Arbeitshypothese abgeleitet, daß der Diabetes mellitus ein dynamischer Prozeß sein müsse, der bei gleichzeitig bestehender Fettsucht anfangs durch eine vermehrte Hormonfreisetzung kompensiert wird, später aber mit zunehmendem Insulindefizit dekompenziert. Die eigenen Untersuchungen stimmen mit dieser Auffassung darin überein, daß der Diabetes ein dynamischer Prozeß ist, der bei längerem Fortbestehen durch abnehmende Insulinreserven gekennzeichnet ist (5).

Perley, der Gesunde mit normalem Körpergewicht sowie Übergewichtige mit und ohne diabetische Stoffwechselstörungen untersuchte, stellte bei Übergewichtigen ohne Diabetes eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen dreifach höhere, bei Übergewichtigen mit Diabetes mellitus eine gegenüber Gesunden 2,2 fach höhere Insulinfreisetzung fest. Da die

Blutzuckerkonzentrationen bei den Übergewichtigen Diabetikern im Vergleich zu den Übergewichtigen Nichtdiabetikern signifikant höher, die gleichzeitig registrierten Insulinkonzentrationen jedoch niedriger waren als bei den Übergewichtigen Nichtdiabetikern, kann angenommen werden, daß die Menge an freigesetztem Hormon bei diabetischen Stoffwechselstörungen nicht ausreicht, die Hyperglykämie zu kompensieren. In Übereinstimmung mit den eigenen Messungen der Insulinreserven bei latent und manifest Erkrankten ist zu erwarten, daß das sekretorische Potential der B-Zellen nach Manifestation der Zuckerkrankheit allmählich abnimmt (21).

Melani konnte an Hand von Intravenösen B-Zellenstimulationen mit Glukosemengen von 0,33g/kg KG zeigen, daß die Insulinkonzentrationen bei Übergewichtigen Probanden ohne Diabetes mellitus höher waren als bei stoffwechselgesunden Normalgewichtigen, aber auch signifikant niedriger waren als bei Übergewichtigen Diabetikern. Darüber hinaus fiel auf, daß die reaktive Insulinfreisetzung bis zur 30. Minute der Versuche bei Übergewichtigen Diabetikern geringer war als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen. Die gleichen Befunde ergaben sich bei der intravenösen Stimulation mit 1 g Tolbutamid. Den Ergebnissen dieser Untersuchungen ist somit zu entnehmen, daß die initiale Insulinantwort auf den isolierten Glukose- und auf den isolierten Tolbutamidreiz bei Übergewichtigen Diabetikern geringer ist als bei Übergewichtigen ohne Diabetes mellitus. Zudem fielen unter beiden Versuchsbedingungen Störungen der Insulinsekretionskinetik auf, die auf peripher gestörte Verwertungsmechanismen hinweisen (19). Bei Adipositas scheint demnach eine relative Insulinresistenz vorzuliegen, die im Verhalten peripherer Insulinrezeptoren ihre Ursache haben könnte. Die Zahl dieser Insulinrezeptoren scheint nicht konstant zu sein. Es konnte nachgewiesen werden, daß Hyperinsulinismus zu einer Verminderung des Rezeptorenbesatzes führt. Diese sogenannte "down regulation"

scheint bei der Insulinresistenz des adipösen Erwachsenen-diabetikers eine wesentliche Rolle zu spielen. Eine Arbeitshypothese geht davon aus, daß Überernährung zu einer geringfügigen Erhöhung des Glukosespiegels und somit auch zu einer Vermehrung des Fettgewebes führt. Aufgrund der höheren Glukosekonzentrationen nimmt die Insulinsekretion zu. Hieraus resultiert ein Hyperinsulinismus mit nachfolgender "down regulation" der Rezeptoren. Die Folge dieses Vorganges ist eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit und eine weitere Erhöhung des Glukosespiegels. Interessant war die Beobachtung, daß die Rezeptoren nach Fasten oder auch nach Zerstören der B-Zellen durch Streptozotocin wieder ansteigen. Es könnte also durchaus das Insulinmolekül selbst sein oder auch ein Bruchstück des Insulinmoleküls, das steuernd in die Synthese seines eigenen Rezeptors eingreift (3, 4, 12, 13, 23).

Die bei Stoffwechselgesunden mit Normalgewicht, Stoffwechselgesunden mit Übergewicht sowie auch bei Diabetikern mit latentem und manifestem Diabetes mellitus untersuchten Insulinreserven geben nicht nur die Insulinfreisetzung aus dem ersten, sondern auch die aus dem zweiten Pool der Langerhansschen Inseln wieder. Dies läßt im Zusammenhang mit isoliert vorgenommenen B-Zellenstimulationen, die vorwiegend die Insulinsekretion aus dem ersten Pool der Langerhansschen B-Zellen berücksichtigen, folgende Interpretationsmöglichkeit zu:

Das Gesamtpotential verfügbarer Insulinreserven, das sich mit einer kombinierten B-Zellenstimulation zuverlässiger erfassen läßt als mit isolierten Stimulationstechniken, nimmt mit zunehmender Störung der Glukosetoleranz ab. Dies gilt gleichermaßen für die Insulinreserven aus dem ersten wie auch für die aus dem zweiten Pool der B-Zellen. Die bei Übergewicht mit isolierten Stimulationsmethoden (Glukose oder Tolbutamid) nachweisbare Hyperinsulinämie dürfte in erster Linie die Insulinsekretion aus dem ersten Pool der

Langerhansschen B-Zellen betreffen und wahrscheinlich nur zu einem sehr geringen Anteil die aus dem zweiten Pool. Somit muß eine unter diesen Versuchsbedingungen nachgewiesene Hyperinsulinämie nicht gleichbedeutend sein mit einer Zunahme des Gesamtpotentials an verfügbaren Insulinreserven. Es könnte aber möglich sein, daß infolge der bei Übergewicht nahrungsbedingt geringfügig höheren Glukosekonzentrationen Insulin vermehrt in den ersten Pool der Langerhansschen B-Zellen gelangt, um auf den stärkeren Glykämiestimulus mit einer vermehrten initialen Freisetzung an Hormon zu reagieren. Eine Persistenz dieses Zustandes könnte eine Verminderung der peripheren Insulinrezeptoren zur Folge haben; Insulinresistenz und Abnahme der Glukoseutilisation wären unter diesen Voraussetzungen denkbar. Letztendlich könnte ein Zustand erreicht sein, bei dem die B-Zelle den Glukosereiz nicht mehr mit einer ausreichenden Hormonfreisetzung beantworten kann, da sich das Potential an verfügbaren Insulinreserven im zweiten Pool der Langerhansschen B-Zellen zunehmend erschöpft hat.

Zusammenfassung

Anhand kombinierter B-Zellenstimulationen wurde untersucht, ob der Schweregrad diabetischer Stoffwechselstörungen bei Übergewichtigen Typ II-Diabetikern mit dem Potential an verfügbaren Insulinreserven erklärt werden kann.

An den Untersuchungen nahmen 65 Probanden teil, die in 4 Gruppen unterteilt werden:

Gruppe 1 (n = 15): Stoffwechselgesunde Kontrollpersonen mit normalem Körpergewicht; Gruppe 2 (n = 18): Übergewichtige ohne diabetische Stoffwechselstörungen; Gruppe 3 (n = 23): Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus (pathologische Glukosetoleranz); Gruppe 4 (n = 9): Übergewichtige mit klinisch manifestem Diabetes mellitus.

Die kombinierten B-Zellenstimulationen erfolgten mit dem Oligosaccharidgemisch Dextro-OGT[®] (400 ml oral) sowie mit 1 mg Glukagon und 500 mg Tolbutamid, die 30 Minuten nach der Kohlenhydratgabe rasch nacheinander intravenös appliziert wurden.

Blutproben zur radioimmunologischen Insulin- und zur enzymatischen Glukosebestimmung wurden unmittelbar vor Testbeginn sowie 30 Minuten nach Dextro-OGT-Verabreichung und 1, 3, 5, 10, 20 und 30 Minuten nach der kombinierten Applikation von Glukagon und Tolbutamid entnommen.

Ausgewertet wurden folgende Parameter:

Insulin- und Glukosereaktionen sowie die auf das Normalgewicht nach Broca korrigierten Insulin- und Glukose-Sollreaktionen. Darüber hinaus wurde der Reaktionsflächenquotient für das Istverhalten der Insulin- und der Glukosereaktion ermittelt.

Dar statistische Vergleich der Untersuchungsergebnisse

erfolgte anhand verschiedener Methoden (Bartlett-Test, zweifache Varianzanalyse, Friedman-Test, Tukey-Test, Wilcoxon-Wilcox-Test, Kruskal-Wallis-Test, Kolmogoroff-Smirnow-Test, U-Test nach Mann und Whitney).

Die erzielten Resultate lassen unter Berücksichtigung der Literatur folgende Aussagen zu:

1. Übergewichtige ohne diabetische Stoffwechselstörungen reagieren auf kombinierte B-Zellenstimulationen wie Stoffwechselgesunde mit normalem Körpergewicht. Die für beide Gruppen bestimmten Insulinreserven und Glukosereaktionen weisen keine signifikanten Unterschiede auf.
2. Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus (pathologische Glukosetoleranz) reagieren auf kombinierte B-Zellenstimulationen mit der gleichen Menge an freigesetztem Hormon wie Übergewichtige ohne pathologische Glukosetoleranz und Stoffwechselgesunde mit normalem Körpergewicht. Geringfügige Unterschiede zeigen sich in der Sekretionsdynamik, die im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 bei den Übergewichtigen mit latentem Diabetes mellitus (pathologische Glukosetoleranz) von der 33. bis zur 50. Minute der Versuchsperiode durch einen langsameren Abfall der Insulinkonzentration gekennzeichnet ist.

Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus (pathologische Glukosetoleranz) reagieren auf kombinierte B-Zellenstimulationen mit einem signifikant stärker ausgeprägten Anstieg der Glukosekonzentrationen als Übergewichtige mit normaler Glukosetoleranz und Stoffwechselgesunde mit normalem Körpergewicht. Dementsprechend haben Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus auch einen signifikant niedrigeren

Reaktionsflächenquotienten für das Istverhalten der Insulin- und Glukosereaktion ($\bar{x} = 1,413$) als Übergewichtige ohne pathologische Glukosetoleranz ($\bar{x} = 2,067$) und Stoffwechselgesunde mit normalem Körpergewicht ($\bar{x} = 1,890$).

3. Übergewichtige mit manifestem Diabetes mellitus reagieren auf kombinierte B-Zellenstimulationen mit einer signifikant geringeren Insulinfreisetzung als Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus, Übergewichtige ohne pathologische Glukosetoleranz und normalgewichtige Stoffwechselgesunde.

Übergewichtige mit manifestem Diabetes mellitus antworten auf kombinierte B-Zellenstimulationen mit einem stärker ausgeprägten Anstieg der Glukosekonzentrationen als Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus, Übergewichtige ohne pathologische Glukosetoleranz und normalgewichtige Stoffwechselgesunde. Dementsprechend haben Übergewichtige mit manifestem Diabetes mellitus auch einen signifikant niedrigeren Insulin-Reaktionsflächenquotienten ($\bar{x} = 0,283$) als Übergewichtige mit latentem Diabetes mellitus ($\bar{x} = 1,413$), Übergewichtige ohne diabetische Stoffwechselstörung ($\bar{x} = 2,067$) und Stoffwechselgesunde mit normalem Körpergewicht ($\bar{x} = 1,890$).

4. Das Potential an verfügbaren Insulinreserven läßt sich mit kombinierten B-Zellenstimulationen zuverlässiger nachweisen als mit Stimulationsmethoden, bei denen nur ein oder nur zwei Wirkstoffe eingesetzt werden.
5. Die von verschiedenen Arbeitsgruppen bei Übergewichtigen mit und ohne pathologische Glukosetoleranz anhand isolierter Stimulationstechniken nachgewiesene Hyperinsulinämie betrifft wahrscheinlich vorwiegend die Insulinfreisetzung aus dem ersten Pool der Langerhansschen

B-Zellen und nur zu einem geringen Teil die aus dem zweiten Pool. Somit lassen diese Studien keine definitiven Aussagen zum Gesamtpotential an verfügbaren Insulinreserven zu.

6. Der Schweregrad einer diabetischen Stoffwechselstörung nimmt auch bei Übergewichtigen mit der zunehmenden Verringerung an verfügbarem sekretorischen Potential aus dem ersten und dem zweiten Pool der Langerhansschen B-Zellen zu.
7. Bei Übergewichtigen mit diabetischen Stoffwechselstörungen scheint die Insulinempfindlichkeit aufgrund einer "down regulation" der Insulinrezeptoren abzunehmen. Hierfür spricht der bei Übergewichtigen mit pathologischer Glukosetoleranz im Vergleich zu normalgewichtigen Stoffwechselgesunden und Übergewichtigen mit normaler Glukosetoleranz signifikant niedrigere Reaktionsflächenquotient, der sich nicht mit einer geringeren Insulinfreisetzung, wohl aber mit der im Vergleich zur Insulinämie signifikant stärker ausgeprägten Glukose-Istreaktion erklären läßt.

INSULIN ($\mu\text{E/ml}$)									
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4	
0 Min.	$\tilde{x}_o$	14	$\tilde{x}_o$	22	$\tilde{x}_o$	30	$\tilde{x}_o$	35	
	$\bar{x}$	9	$\bar{x}$	16	$\bar{x}$	21	$\bar{x}$	25	
	$\tilde{x}_u$	1	$\tilde{x}_u$	10	$\tilde{x}_u$	12	$\tilde{x}_u$	5	
30 Min.	$\tilde{x}_o$	122	$\tilde{x}_o$	159	$\tilde{x}_o$	175	$\tilde{x}_o$	102	
	$\bar{x}$	92	$\bar{x}$	118	$\bar{x}$	130	$\bar{x}$	65	
	$\tilde{x}_u$	64	$\tilde{x}_u$	76	$\tilde{x}_u$	96	$\tilde{x}_u$	29	
31 Min.	$\tilde{x}_o$	502	$\tilde{x}_o$	396	$\tilde{x}_o$	510	$\tilde{x}_o$	183	
	$\bar{x}$	309	$\bar{x}$	307	$\bar{x}$	330	$\bar{x}$	128	
	$\tilde{x}_u$	252	$\tilde{x}_u$	217	$\tilde{x}_u$	230	$\tilde{x}_u$	73	
33 Min.	$\tilde{x}_o$	527	$\tilde{x}_o$	497	$\tilde{x}_o$	506	$\tilde{x}_o$	182	
	$\bar{x}$	360	$\bar{x}$	394	$\bar{x}$	422	$\bar{x}$	137	
	$\tilde{x}_u$	315	$\tilde{x}_u$	291	$\tilde{x}_u$	338	$\tilde{x}_u$	93	
35 Min.	$\tilde{x}_o$	525	$\tilde{x}_o$	473	$\tilde{x}_o$	482	$\tilde{x}_o$	182	
	$\bar{x}$	356	$\bar{x}$	385	$\bar{x}$	413	$\bar{x}$	138	
	$\tilde{x}_u$	297	$\tilde{x}_u$	294	$\tilde{x}_u$	343	$\tilde{x}_u$	94	
40 Min.	$\tilde{x}_o$	500	$\tilde{x}_o$	467	$\tilde{x}_o$	476	$\tilde{x}_o$	148	
	$\bar{x}$	340	$\bar{x}$	371	$\bar{x}$	404	$\bar{x}$	107	
	$\tilde{x}_u$	290	$\tilde{x}_u$	277	$\tilde{x}_u$	333	$\tilde{x}_u$	66	
50 Min.	$\tilde{x}_o$	412	$\tilde{x}_o$	406	$\tilde{x}_o$	472	$\tilde{x}_o$	123	
	$\bar{x}$	285	$\bar{x}$	312	$\bar{x}$	396	$\bar{x}$	86	
	$\tilde{x}_u$	240	$\tilde{x}_u$	218	$\tilde{x}_u$	320	$\tilde{x}_u$	50	
60 Min.	$\tilde{x}_o$	320	$\tilde{x}_o$	317	$\tilde{x}_o$	470	$\tilde{x}_o$	88	
	$\bar{x}$	250	$\bar{x}$	233	$\bar{x}$	255	$\bar{x}$	66	
	$\tilde{x}_u$	182	$\tilde{x}_u$	148	$\tilde{x}_u$	200	$\tilde{x}_u$	44	

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel, $\tilde{x}$ = Median

x_o und x_u = oberer und unterer Grenzwert des 95 % - Vertrauensbereiches

BLUTZUCKER (mg/100 ml)								
	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4	
0 Min.	$\bar{x}_o$	93	$\bar{x}_o$	93	$\bar{x}_o$	100	$\bar{x}_o$	308
	$\bar{x}$	88	$\bar{x}$	88	$\bar{x}$	95	$\bar{x}$	207
	$\bar{x}_u$	82	$\bar{x}_u$	83	$\bar{x}_u$	90	$\bar{x}_u$	107
30 Min.	$\bar{x}_o$	167	$\bar{x}_o$	153	$\bar{x}_o$	212	$\bar{x}_o$	448
	$\bar{x}$	155	$\bar{x}$	140	$\bar{x}$	199	$\bar{x}$	350
	$\bar{x}_u$	144	$\bar{x}_u$	128	$\bar{x}_u$	187	$\bar{x}_u$	253
31 Min.	$\bar{x}_o$	187	$\bar{x}_o$	161	$\bar{x}_o$	227	$\bar{x}_o$	463
	$\bar{x}$	171	$\bar{x}$	149	$\bar{x}$	214	$\bar{x}$	366
	$\bar{x}_u$	154	$\bar{x}_u$	137	$\bar{x}_u$	201	$\bar{x}_u$	268
33 Min.	$\bar{x}_o$	191	$\bar{x}_o$	172	$\bar{x}_o$	244	$\bar{x}_o$	493
	$\bar{x}$	176	$\bar{x}$	159	$\bar{x}$	231	$\bar{x}$	393
	$\bar{x}_u$	160	$\bar{x}_u$	145	$\bar{x}_u$	218	$\bar{x}_u$	294
35 Min.	$\bar{x}_o$	185	$\bar{x}_o$	168	$\bar{x}_o$	249	$\bar{x}_o$	517
	$\bar{x}$	170	$\bar{x}$	155	$\bar{x}$	237	$\bar{x}$	412
	$\bar{x}_u$	155	$\bar{x}_u$	142	$\bar{x}_u$	225	$\bar{x}_u$	307
40 Min.	$\bar{x}_o$	173	$\bar{x}_o$	168	$\bar{x}_o$	251	$\bar{x}_o$	561
	$\bar{x}$	157	$\bar{x}$	154	$\bar{x}$	241	$\bar{x}$	441
	$\bar{x}_u$	141	$\bar{x}_u$	139	$\bar{x}_u$	231	$\bar{x}_u$	322
50 Min.	$\bar{x}_o$	154	$\bar{x}_o$	154	$\bar{x}_o$	243	$\bar{x}_o$	507
	$\bar{x}$	141	$\bar{x}$	137	$\bar{x}$	229	$\bar{x}$	425
	$\bar{x}_u$	129	$\bar{x}_u$	120	$\bar{x}_u$	216	$\bar{x}_u$	340
60 Min.	$\bar{x}_o$	127	$\bar{x}_o$	129	$\bar{x}_o$	224	$\bar{x}_o$	504
	$\bar{x}$	118	$\bar{x}$	113	$\bar{x}$	208	$\bar{x}$	421
	$\bar{x}_u$	108	$\bar{x}_u$	97	$\bar{x}_u$	192	$\bar{x}_u$	337

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

$\bar{x}_o$ und $\bar{x}_u$ = oberer und unterer Grenzwert des 95 % - Vertrauensbereiches

INSULIN ($\mu\text{E/ml}$) umgerechnet auf Körper-Sollgewicht nach Broca

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
0 Min.	$\tilde{x}_o$ 15 $\tilde{x}$ 9 $\tilde{x}_u$ 1	$\bar{x}_o$ 17 $\bar{x}$ 12 $\bar{x}_u$ 8	$\bar{x}_o$ 19 $\bar{x}$ 14 $\bar{x}_u$ 8	$\bar{x}_o$ 30 $\bar{x}$ 20 $\bar{x}_u$ 9
30 Min.	$\tilde{x}_o$ 134 $\tilde{x}$ 96 $\tilde{x}_u$ 59	$\bar{x}_o$ 117 $\bar{x}$ 87 $\bar{x}_u$ 58	$\bar{x}_o$ 119 $\bar{x}$ 98 $\bar{x}_u$ 77	$\tilde{x}_o$ 82 $\tilde{x}$ 39 $\tilde{x}_u$ 24
31 Min.	$\bar{x}_o$ 564 $\bar{x}$ 410 $\bar{x}_u$ 257	$\bar{x}_o$ 287 $\bar{x}$ 224 $\bar{x}_u$ 162	$\bar{x}_o$ 295 $\bar{x}$ 245 $\bar{x}_u$ 196	$\bar{x}_o$ 120 $\bar{x}$ 87 $\bar{x}_u$ 53
33 Min.	$\tilde{x}_o$ 517 $\tilde{x}$ 337 $\tilde{x}_u$ 301	$\bar{x}_o$ 366 $\bar{x}$ 294 $\bar{x}_u$ 222	$\bar{x}_o$ 345 $\bar{x}$ 287 $\bar{x}_u$ 230	$\bar{x}_o$ 125 $\bar{x}$ 95 $\bar{x}_u$ 66
35 Min.	$\bar{x}_o$ 613 $\bar{x}$ 466 $\bar{x}_u$ 320	$\bar{x}_o$ 354 $\bar{x}$ 290 $\bar{x}_u$ 225	$\bar{x}_o$ 327 $\bar{x}$ 281 $\bar{x}_u$ 235	$\bar{x}_o$ 127 $\bar{x}$ 96 $\bar{x}_u$ 67
40 Min.	$\bar{x}_o$ 538 $\bar{x}$ 424 $\bar{x}_u$ 310	$\bar{x}_o$ 348 $\bar{x}$ 280 $\bar{x}_u$ 211	$\bar{x}_o$ 324 $\bar{x}$ 276 $\bar{x}_u$ 228	$\bar{x}_o$ 99 $\bar{x}$ 74 $\bar{x}_u$ 49
50 Min.	$\tilde{x}_o$ 381 $\tilde{x}$ 288 $\tilde{x}_u$ 230	$\bar{x}_o$ 301 $\bar{x}$ 233 $\bar{x}_u$ 166	$\bar{x}_o$ 325 $\bar{x}$ 272 $\bar{x}_u$ 218	$\bar{x}_o$ 77 $\bar{x}$ 59 $\bar{x}_u$ 40
60 Min.	$\tilde{x}_o$ 289 $\tilde{x}$ 228 $\tilde{x}_u$ 182	$\bar{x}_o$ 232 $\bar{x}$ 173 $\bar{x}_u$ 113	$\bar{x}_o$ 343 $\bar{x}$ 180 $\bar{x}_u$ 137	$\bar{x}_o$ 60 $\bar{x}$ 46 $\bar{x}_u$ 32

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel ; $\tilde{x}$ = Median

x_o und x_u = oberer und unterer Grenzwert des 95% - Vertrauensbereiches

Quotienten, ermittelt aus den zu allen Versuchszeitpunkten
gefundenen Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) und dem Körper-
Istgewicht (kg)

t_x		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
0 Min.	$\bar{x}$	0,14	0,18	0,21	0,27
30 Min.	$\bar{x}$	1,40	1,32	1,31	0,7'
31 Min.	$\bar{x}$	4,72	3,44	3,33	1,39
33 Min.	$\bar{x}$	5,49	4,42	4,26	1,49
35 Min.	$\bar{x}$	5,43	4,31	4,17	1,50
40 Min.	$\bar{x}$	5,19	4,17	4,08	1,16
50 Min.	$\bar{x}$	4,35	3,50	4,00	0,94
60 Min.	$\bar{x}$	3,82	2,61	2,58	0,71

Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) t_x

Körpergewicht (kg)

t_x : Versuchszeitpunkt

$\bar{x}$: arithmetisches Mittel

Tabelle 5

FLÄCHENBERECHNUNG

Insulinreaktionen (Flächeneinheiten) der Stoffwechselgesunden (Gruppe 1; $n = 15$), der übergewichtigen Nichtdiabetiker (Gruppe 2; $n = 18$), der übergewichtigen mit latentem (Gruppe 3; $n = 23$) und mit manifestem (Gruppe 4; $n = 9$) Diabetes mellitus.

INSULIN (Flächeneinheiten)

Gruppe	1	Gruppe	2	Gruppe	3	Gruppe	4
$\tilde{x}_O$	13803,5	$\bar{x}_O$	13940,4	$\bar{x}_O$	15231,8	$\bar{x}_O$	3872,7
$\tilde{x}$	9494,0	$\bar{x}$	10775,7	$\bar{x}$	12044,9	$\bar{x}$	2650,7
$\tilde{x}_U$	8400,0	$\bar{x}_U$	7611,0	$\bar{x}_U$	10657,9	$\bar{x}_U$	1428,7

$\tilde{x}$ = arithmetisches Mittel, $\tilde{x}$ = Median

x_O und x_U = oberer und unterer Grenzwert des 95 % - Vertrauensbereiches

Tabelle 6

FLÄCHENBERECHNUNG

Insulinreaktionen (Flächeneinheiten) ungerechnet auf Soll-Körpergewicht (nach Broca) der Stoffwechselgesunden (Gruppe 1; $n = 15$), der Übergewichtigen Nichtdiabetiker (Gruppe 2; $n = 18$), der Übergewichtigen mit latentes (Gruppe 3; $n = 23$) und mit manifestem (Gruppe 4; $n = 9$) Diabetes mellitus.

INSULIN (Flächeneinheiten)

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
$\bar{x}_O$	13552,4	$\bar{x}_O$ 10300,4	$\bar{x}_O$ 10307,4	$\bar{x}_O$ 2586,5
$\bar{x}$	9530,1	$\bar{x}$ 8038,8	$\bar{x}$ 8817,9	$\bar{x}$ 1821,6
$\bar{x}_U$	8808,1	$\bar{x}_U$ 5777,1	$\bar{x}_U$ 7328,4	$\bar{x}_U$ 1056,6

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel, $\bar{x}$ = Median

x_O und x_U = oberer und unterer Grenzwert des 95 % Vertrauensbereiches

Tabelle 7

FLÄCHENBERECHNUNG

Blutzuckerreaktion (Flächeneinheiten) der Stoffwechselgesunden (Gruppe 1; n = 15), der übergewichtigen Nichtdiabetiker (Gruppe 2; n = 18), der übergewichtigen mit latenter (Gruppe 3; n = 23) und mit manifestem (Gruppe 4; n = 9) Diabetes mellitus.

BLUTZUCKER (Flächeneinheiten)

Gruppe	1	Gruppe	2	Gruppe	3	Gruppe	4
$\bar{x}_O$	3353,4	$\bar{x}_O$	2972,8	$\bar{x}_O$	6030,3	$\bar{x}_O$	9764,0
$\bar{x}$	2847,9	$\bar{x}$	2418,4	$\bar{x}$	5552,5	$\bar{x}$	8607,0
$\bar{x}_U$	2342,4	$\bar{x}_U$	1864,0	$\bar{x}_U$	5074,6	$\bar{x}_U$	4828,5

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel, $\bar{x}$ = Median

x_O und x_U = oberer und unterer Grenzwert des 95 % - Vertrauensbereiches

Literaturverzeichnis

1. Bagdade, J.D.:
Basal Insulin And Obesity
Lancet II, 630-631 (1968)
2. Bagdade, J.D., E.L. Bierman, D. Porte:
Basal and Stimulated Insulin Levels: Comparison
of Insulinogenic Effects of Oral Glucose and
Intravenous Tolbutamide in Nondiabetic and Diabetic
Subjects
Metabolism 20, 1000 (1971)
3. Beck-Nielsen, H., O. Pedersen, J.P. Bagger,
N.J. Sorensen:
The Insulin Receptor in Normal and Obese Persons
Acta Endocrinologica 83, 565-575 (1976)
4. Beck-Nielsen, H., O. Pedersen, H.O. Lindskov:
Normalisation of the Insulin Sensitivity and the
Cellular Insulin Binding during Treatment of
Obese Diabetics for one Year
Acta Endocrinologica 90, 103-112 (1979)
5. Boshell, B.R., H.B. Chandalia, R. Kreisberg,
R. Roddam:
Serum Insulin in Obesity and Diabetes Mellitus
Am. J. Clin. Nutr. 21, 1419-1428 (1968)
6. Campbell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Thieme, Stuttgart (1971)
7. Colwell, J.A., A. Lein:
Diminished Insulin Response to Hyperglycemia in
Prediabetes and Diabetes
Diabetes 16, 560-565 (1967)

8. Daweke, H., H. Liebermeister, D. Grüneklee,
K. Oberdisse:
Die Insulinsekretion bei Adipositas und Diabetes
Med. Welt 20, 1872-1876 (1969)
9. Franckson J.R.M., W. Malaisse, Y. Arnould,
E. Rasio, H.A. Ooms, E. Balasse, V. Conard,
P.A. Bastenie:
Glucose Kinetics In Human Obesity
Diabetologia 2, 96 - 103 (1966)
10. Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen
Basel (1960)
11. Grabner, W., D. Bergner, H. Scharrer, B. Sommer,
G. Berg:
Untersuchungen zur B-Zellenstimulation der
Bauchspeicheldrüse bei Stoffwechselgesunden
Klin. Wschr. 49, 763 - 765 (1971)
12. Harrison, L.C., F.I.R. Martin, R.A. Melick:
Correlation between Insulin Receptor Binding
in Isolated Fat Cells and Insulin Sensitivity
in Obese Human Subjects
J. Clin. Invest. 58, 1435 - 1441 (1976)
13. Hepp, D.:
Insulinwirkung: Rezeptorbindung und Signal-
übertragung
Med. Klin. 75, 276 - 287 (1980)
14. Karam, J.H., G.M. Grodsky, P.H. Forsham:
Excessive Insulin Response to Glucose in Obese
Subjects as measured by Immunochemical Assay
Diabetes 12, 197 -204 (1963)

15. Kreisberg, R.A., B.R. Boshell, J. DiPlacido,
R.F. Roddam:
Insulin Secretion in Obesity
N. Engl. J. Med. 276, 314 - 319 (1967)
16. Liebermeister, H., H. Daweke, F.A. Gries,
W.H. Schilling, D. Grüneklee, G. Probst,
K. Jahnke:
Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metabolite
des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und
auf das Verhalten des Seruminsulins bei
Adipositas
Diabetologia 4, 123 - 132 (1968)
17. Melani, F., H. Ditschuneit, K.M. Bartelt,
H. Friedrich, E.F. Pfeiffer:
Über die radioimmunologische Bestimmung von
Insulin im Blut
Klin. Wschr. 43, 1001 - 1007 (1965)
18. Melani, F.:
Die radioimmunologische Bestimmung des Insulins
in: Pfeiffer: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. 2,
J.F. Lehmanns, München (1971)
19. Melani, F., J. Laweckl, K.M. Bartelt, E.F. Pfeiffer:
Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Stoff-
wechselgesunden, Fettsüchtigen und adipösen
Diabetikern nach intravenöser Gabe von Gluko-
se, Tolbutamid und Glukagon
Diabetologia 3, 422 - 426 (1967)
20. Ogilvie, R.F.:
Sugar Tolerance in Obese Subjects: A Review of 65
Cases
Quart. J. Med. 4, 345 - 358 (1935)

21. Perley, M.J., D.M. Kipnis:
Plasma Insulin Responses to Glucose and Tolbutamide
of Normal Weight and Obese Diabetic and Nondiabetic
Subjects
Diabetes 15, 867-874 (1966)
22. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1969)
23. Salans, L.P., J.L. Knittle, J. Hirsch:
The Role of Adipose Cell Size and Adipose
Tissue Insulin Sensitivity in the Carbohydrate
Intolerance of Human Obesity
J. Clin. Invest. 47, 153 - 164 (1968)
24. Schmidt, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut-
und Harnzucker unter Berücksichtigung von Ver-
gleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden
Internist 4, 554 - 559 (1963)
25. Seltzer, H.S., E.W. Allen, A.L. Herron,
M.T. Brennan:
Insulin Secretion in Response to Glycemic Stimulus:
Relation of Delayed Initial Release to Carbohydrate
Intolerance in Mild Diabetes Mellitus
J. Clin. Invest. 46 (1967)
26. Stange, K., H.J. Henning:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1966)
27. Stephan, F., P. Reville, R. Thierry, J.L. Schlienger:
Correlations between Plasma Insulin and Body
Weight in Obesity, Anorexia Nervosa and Diabetes
Mellitus
Diabetologia 8, 196 - 201 (1972)

28. Taskinen, M.R., R. Pelkonen, E.A. Nikkilä:
Plasma Insulin (IRI) Response to Small Doses
of Intravenous Tolbutamide in Obesity
Acta Endocr. (Suppl. 189) 76, 34 (1974)
29. Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
G. Fischer, Stuttgart (1967)
30. Yalow, R.S., S.A. Berson:
Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man
J. Clin. Invest. 39, 1157 - 1175 (1960)

Jürgen Renz
Böhmerwaldstraße 7
8552 Höchstadt/Aisch

LEBENS L A U F

Ich wurde am 12. April 1948 in Erlangen geboren.
Meine Eltern waren der Färbermeister Georg Anton
Renz und seine Ehefrau Ilse, geb. Schröpfer.

Von 1954 bis 1964 besuchte ich die Volks- und Real-
schule in Erlangen.

Ab September 1964 bis August 1967 absolvierte ich
bei der Firma Siemens AG. in Erlangen eine Lehre als
Starkstromelektriker, die ich mit der Facharbeiter-
prüfung erfolgreich abschloß.

Von Oktober 1967 bis März 1970 besuchte ich das
Nürnberg-Kolleg und bestand die Reifeprüfung.

Im Oktober 1970 habe ich Karin Dundalek geheiratet.

Im selben Monat nahm ich das Studium der Medizin an
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
auf. Ich studierte die vorklinischen und klinischen Se-
mester in Erlangen.

Am 10. März 1976 begann ich mit dem Medizinischen Staats-
examen, das ich am 26. Juli 1976 mit Erfolg abschloß.

Das erste Halbjahr meiner Medizinalassistentenzeit ar-
beitete ich an der Medizinischen Universitätsklinik
Erlangen, das zweite Halbjahr an der chirurgischen Ab-
teilung des Städt. Krankenhauses Forchheim.

Von November 1977 bis März 1979 leistete ich meinen Wehrdienst als Truppenarzt in Feuchtwangen ab. Im September 1978 wurde unsere Tochter Claudia geboren.

Seit 1. April 1979 befinde ich mich in der Weiterbildung zum Arzt für Anästhesiologie im Städt. Klinikum Nürnberg.

Am 28. September 1981 kam unser Sohn Christian auf die Welt.

